Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
(Leiter: Prof. Dr. med. P. Freyschmidt)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

Veränderungen von serologischen Reaktionen, Plasmabindungskapazitäten und Blutwerten nach Grippeschutzimpfung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Dorow

aus Berlin

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0022

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
(Leiter: Prof. Dr. med. P. Freyschmidt)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

Veränderungen von serologischen Reaktionen, Plasmabindungskapazitäten und Blutwerten nach Grippeschutzimpfung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Dorow

aus Berlin

Referent: Prof.Dr.med.P.Freyschmidt

Korreferent: Prof.Dr.med.V.Lenk

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert, am 17. Mai 1974

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.

1.1. Allgemeines.
1.2. Fragestellung.
1.3. Methodik.

2. Untersuchungsergebnisse über den Antikörperverlauf nach einer Grippeschutzimpfung.

2.1. Ergebnisse der Komplementbindungsreaktionen.
2.2. Ergebnisse der Hämagglutinationshemmungsversuche.
2.3. Ergebnisse der Neutralisationsversuche.
2.4. Diskussion von 2.1., 2.2., 2.3..

3. Untersuchungsergebnisse über Veränderungen von Plasma - bindungskapazitäten und weiteren Blutwerten nach Grippeschutzimpfung.

3.1. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen auf Toxoplasmose und Lues.
3.2. Ergebnisse der Leukocytenzahlmessungen.
3.3. Ergebnisse der Elektrophorese.
3.4. Ergebnisse der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.
3.5. Ergebnisse des Protein gebundenen Jods.
3.6. Ergebnisse der alkalischen Phosphatase.
3.7. Ergebnisse der Transaminasen.

4. Diskussion.

4.1. Vergleich der Ergebnisse untereinander.
4.2. Gegenüberstellung der eigenen serologischen Ergebnisse mit denen der Literatur.

5. Zusammenfassung.

6. Literatur.

1.1. Allgemeines.

Die Influenza bedingt abgesehen vom ökonomischen Schaden nach wie vor eine hohe Sterbeziffer. So meldete das Statistische Bundesamt allein für das 2 Quartal 1971 286 Sterbefälle in der Bundesrepublik Deutschland.

Gefährdet sind vor allem Personen mit chronischen Erkrankungen, besonders jene mit rheumatischen Herzerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, bronchopulmonalen Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetiker und Schwangere. So kommt der Schutzimpfung immer mehr Bedeutung zu, zumal spezifische Heilmittel nicht vorhanden sind.

Zur Senkung des Krankenstandes und der Sterbefälle werden daher in immer größeren Maße jährlich Impfungen und Reihenimpfungen in Betrieben durchgeführt.

Somit ist es von Wichtigkeit zu wissen, auf welche Veränderungen von Plasmabindungskapazitäten und weiteren Blutwerten man bei einer Untersuchung nach einer Grippeschutzimpfung stoßen kann und wie diese Veränderungen in Verbindung mit der eigentlichen Antikörperbildung stehen.

1.2. Fragestellung.

Bei Untersuchungen in der Med. Univ. Poliklinik wurde die Fragestellung aufgeworfen, welche Änderungen der Komplementbindungsreaktionen nach einer Grippeschutzimpfung gegen Influenza zu erwarten sind, ob es Mitreaktionen der häufig durchgeführten serologischen Reaktionen zum Nachweis einer Lues und der Toxoplasmose gibt und ob andere häufig untersuchte Blutwerte eine Veränderung zeigen.

1.3. Methodik.

27 Personen, davon 17 Frauen im Alter zwischen 21 und 50 Jahren und 10 Männer im Alter zwischen 20 und 49 Jahren, wurden zwischen dem 28. Oktober 1971 und dem 8. November 1971 einer Grippeschutzimpfung unterzogen. Die Impfung erfolgte in den Muskulus glutaeus intramuskulär. Es wurde der Polyvalente Grippe-Adsorbat-Impfstoff "Alorbat" der Asta -Werke benutzt. Die Injektionsdosis betrug 0,5 ml. Für die Probanden 1-5 wurden die Chargen-Nr 0072, für die Probanden 6-23 die Chargen-Nr 0063 und für die Probanden 24-27 die Chargen-Nr 0071, verwandt. Laut Angabe des Herstellers enthält 1 ml Suspension folgende Influenzavirus-Stämme:

A /PR8		500 VG[xx]
A_2/Aichi	2/68[x]	1000 VG[xx]
A_2/Hannover	9/68[x]	1000 VG[xx]
B /Lowa	1/69	1500 VG[xx]

[x] entspricht A_2/Hongkong

[xx] VG=Virusgehalt

An serologischen Untersuchungen wurden durchgeführt: Komplementbindungsreaktionen, Hämagglutinationshemmungsteste, Neutralisationsteste sowie Sabin-Feldman Teste und Wasser - mannreaktionen. Diese Untersuchungen wurden im Medizinal - untersuchungsamt II von den dort tätigen Mitarbeiterinnen unter Einhaltung der erforderlichen Überprüfung eines jeden Versuchansatzes durch Kontrollseren ausgeführt. Ferner wurden die Leukocytenzahl, die Elektrophorese, die Blutsenkungs - geschwindigkeit, das Protein gebundene Jod, die alkalische Phosphatase und die Transaminasen bestimmt.

Alle Untersuchungen wurden unmittelbar vor der Impfung, 14 Tage und 55 Tage nach der Impfung durchgeführt.

2. Untersuchungsergebnisse über den Antikörperverlauf nach einer Grippeschutzimpfung.

2.1. Ergebnisse der Komplementbindungsreaktionen.

Es wurden Komplementbindungsreaktionen (KBR) gegen die Virusstämme B/Berlin55, A_2/Hongkong68, A_2/Asia57, Parainfluenza-Sendai 55 und Adenovirus durchgeführt. Bei der Feststellung der Antikörper mittels der KBR gegen den Virusstamm Adeno wurde ein Mischantigen verwendet.

Von den 27 geimpften Probanden hatten vor der Grippeschutzimpfung
37% keine Antikörper gegen den Virusstamm B /Berlin 55 ,
63% keine Antikörper gegen den Virusstamm A_2/Hongkong68,
26% keine Antikörper gegen den Virusstamm A_2/Asia 57 ,
59% keine Antikörper gegen den Virusstamm Parainfluenza Sendai 55 und
44% keine Antikörper gegen den Virusstamm Adeno.

Zur Beurteilung des Impferfolges sind die Antikörperkonversionsraten (=Prozentsatz der Impflinge mit Antikörper-Anstieg) und die Antikörperkonversionsfaktoren

$$\left(\text{Antikörperkonversionsfaktor} = \frac{\text{AK-Mittelwert/nach Impfung}}{\text{AK-Mittelwert/ vor Impfung}}\right),$$

die die Veränderungen der Titerwerte nach der Impfung zeigen, herangezogen worden. Außerdem wurden trotz der durch Computer ermittelten Antikörperkonversionsraten- und konversionsfaktoren graphische Darstellungen, die den Verlauf der Titerwerte (arithmetisches Mittel) nach der Impfung zeigen, zur besseren Anschauung herangezogen. Aus den Abbildungen 1-5 und der Tabelle 1 läßt sich ein deutlicher Anstieg der Titer-Werte in den ersten 2 Wochen nach der Impfung gegen die Virusstämme B/Berlin55, A_2/Asia57 und Adenovirus feststellen. Die stärkste Immunantwort auf die gegebene Vakzine findet sich gegen den Influenza-Erreger B/Berlin55. Der höchste Titer-Wert war 2 Wochen nach der Vakzination erreicht und fiel auch in den darauffolgenden 4 Wochen nicht ab. Der Titerwert des Virusstammes A_2/Asia57 erhöhte sich 2 Wochen nach der Vakzination, fiel jedoch in den darauffolgenden 4 Wochen wieder ab.

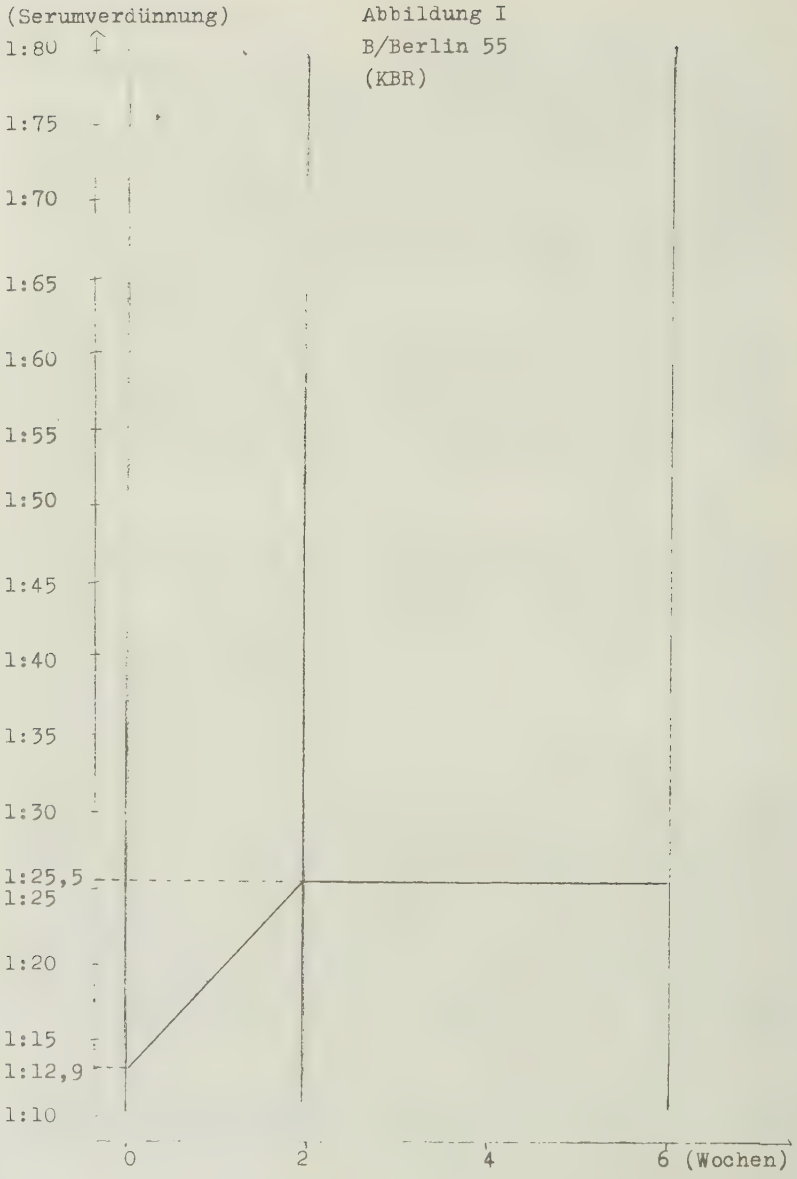


Abbildung I
B/Berlin 55
(KBR)

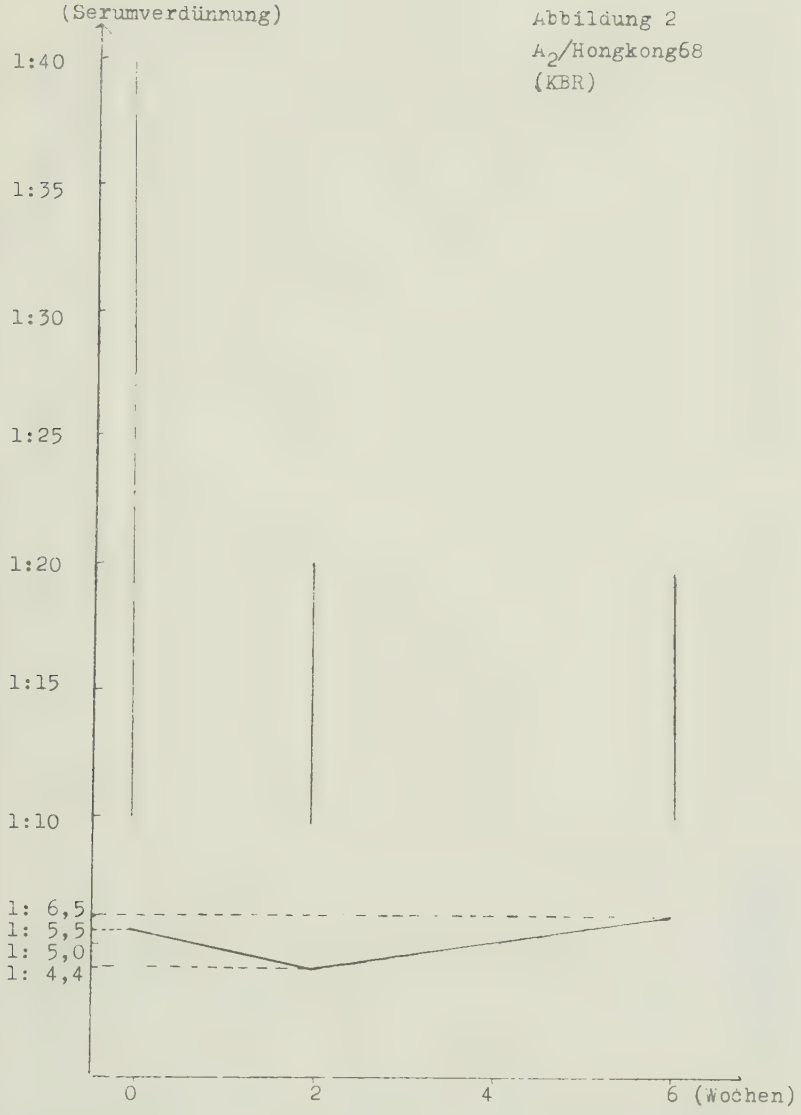


Abbildung 2
A_2/Hongkong68
(KBR)

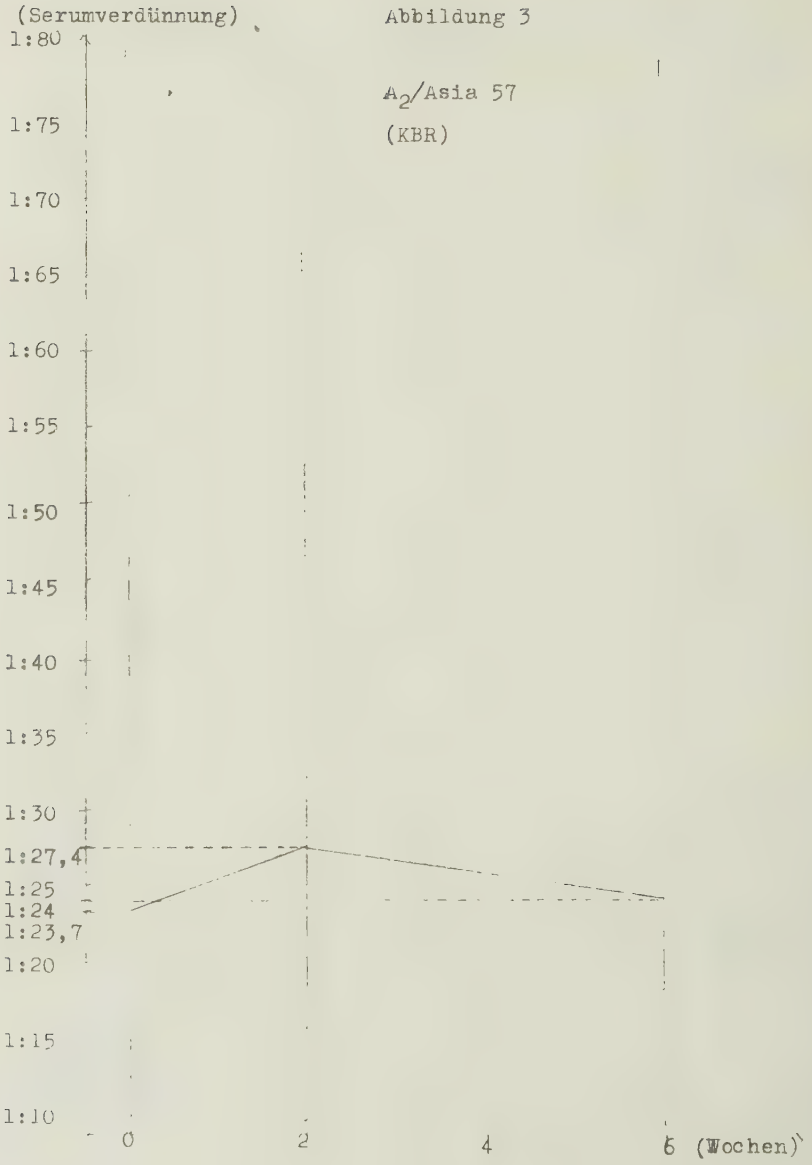


Abbildung 3

A_2/Asia 57

(KBR)

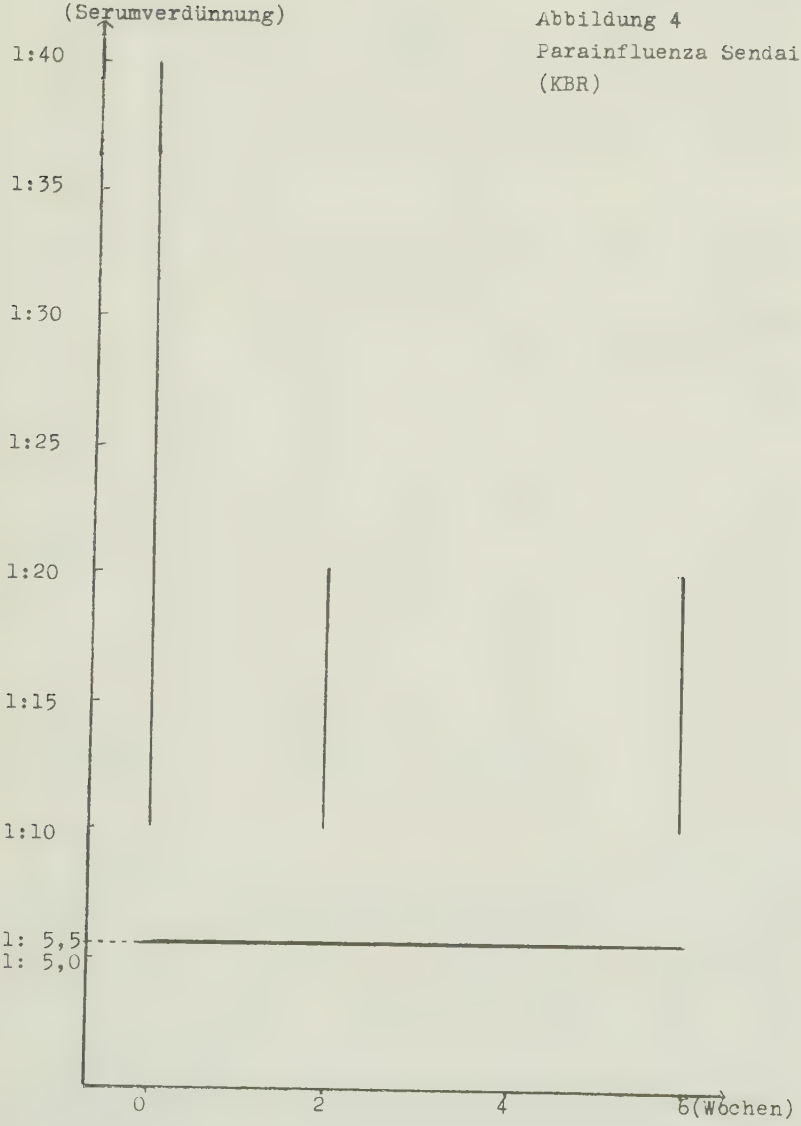
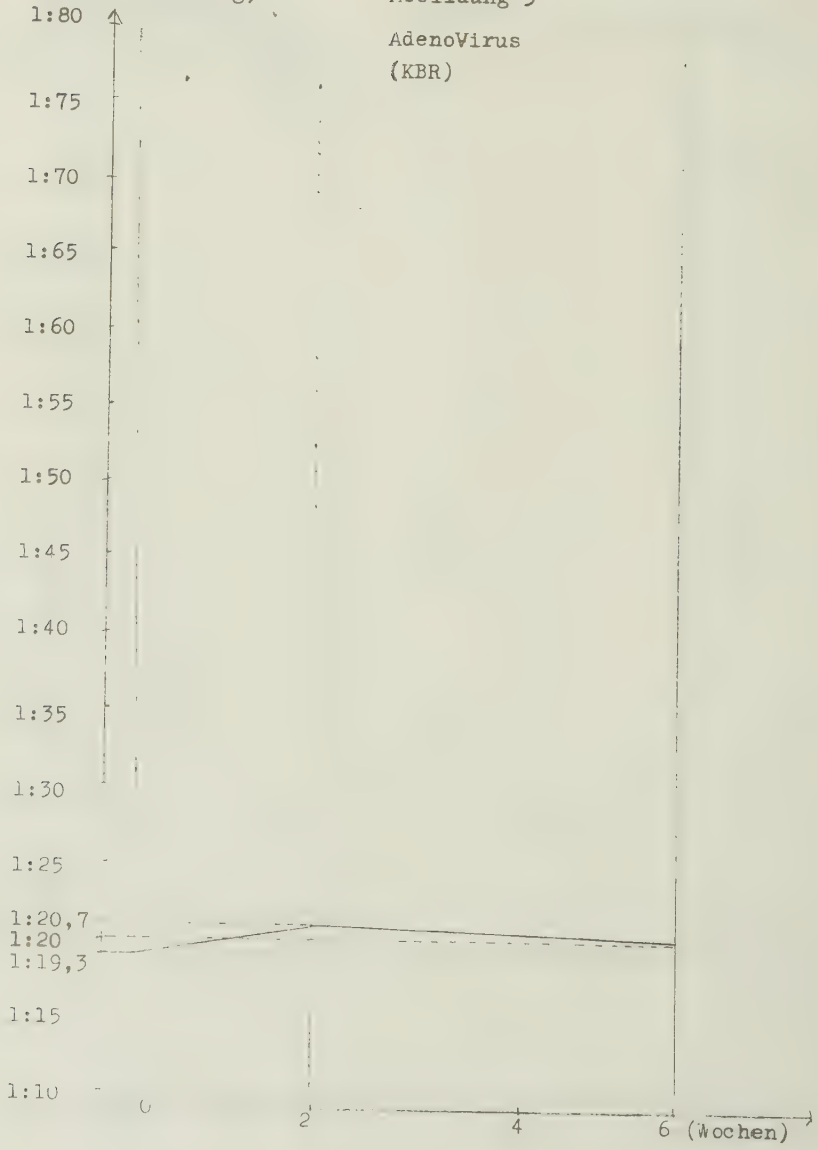


Abbildung 4
Parainfluenza Sendai 55
(KBR)

Abbildung 5

AdenoVirus
(KBR)



Der mittlere Antikörperkonversionsfaktor bezogen auf 6 Wochen nach der Impfung lag um 0,13 niedriger als der mittlere Antikörperkonversionsfaktor bezogen auf 2 Wochen nach der Impfung. Somit ist die erzielte Antikörperproduktion , die durch den Titerwert von 1:24,07 gegenüber 1:23,73 vor der Impfung zum Ausdruck kommt, sehr gering.

Virusstamm	x Vor der Impfung	x 2 Wochen nach der Impfung	x 6 Wochen nach der Impfung	xx Mittlerer AK-Konversionsfa.	xxx Mittlerer AK-konversionsfa.	AK-Konversionsrate
B/Berl. 55	12,5	25,5	25,5	2,04	2,04	59,26
A_2/Hgk. 68	5,5	4,4	6,4	0,8	1,16	22,22
A_2/Asia 57	23,5	27,4	24,3	1,16	1,03	37,00
Parainfl. Sendai 55	5,5	5,5	5,5	0	0	11,11
Adeno	19,3	20,6	20,0	1,06	1,03	14,81

Tabelle 1

x Antikörper Mittelwert, reziproker Wert
xx bezogen auf 2 Wochen nach der Impfung
xxx bezogen auf 6 Wochen nach der Impfung

Der Impferfolg gegenüber dem Adenovirusstamm ist ähnlich dem des Virusstammes A_2/Asia 57. Lediglich der mittlere Antikörperkonversionsfaktor bezogen auf 2 Wochen nach der Impfung differiert etwas.
Ein Einfluß der Vakzine gegen den Virusstamm Parainfluenza/ Sendai 55 konnte mit der Komplementbindungsreaktion nicht festgestellt werden.
Ein gänzlich abweichendes Ergebnis ergaben die gegen den im Impfstoff enthaltenen Influenzaerreger A_2/Hongkong 68 erhaltenen Titerwerte. 2 Wochen nach der Impfung fielen die

Titerwerte ab. In den darauffolgenden 4 Wochen ergab sich ein Anstieg der Titerwerte.

2.2. Ergebnisse der Hämagglutinationshemmungsteste.

Hämagglutinationshemmungsteste (HAHT) wurden gegen die Virusstämme B/Berlin55 , A_2/Hongkong68 und Parainfluenza Typ 1 Sendai durchgeführt.
Von den 27 geimpften Probanden hatten vor der Grippeschutzimpfung
22% keine Antikörper gegen den Virusstamm B /Berlin 55 ,
22% keine Antikörper gegen den Virusstamm A_2/Hongkong68 und
48% keine Antikörper gegen den Virusstamm Parainfluenza Typ1 Sendai.
In den Abbildungen 6-8, die den Verlauf der Titerwerte (arithmetisches Mittel) nach der Impfung zeigen, sowie der Tabelle 2 kommt der Impferfolg zum Ausdruck. Aus der Abbildung 6 geht hervor, daß die Vakzination eine starke Antikörperbildung gegen den Virusstamm B/ Berlin55 hervorruft. Wie aus der Abbildung 6, den Antikörpermittelwerten und den dazugehörigen mittleren Antikörperkonversionsfaktoren hervorgeht, bleibt der Titeranstieg während der 6 Wochen nach der Vakzination bestehen.

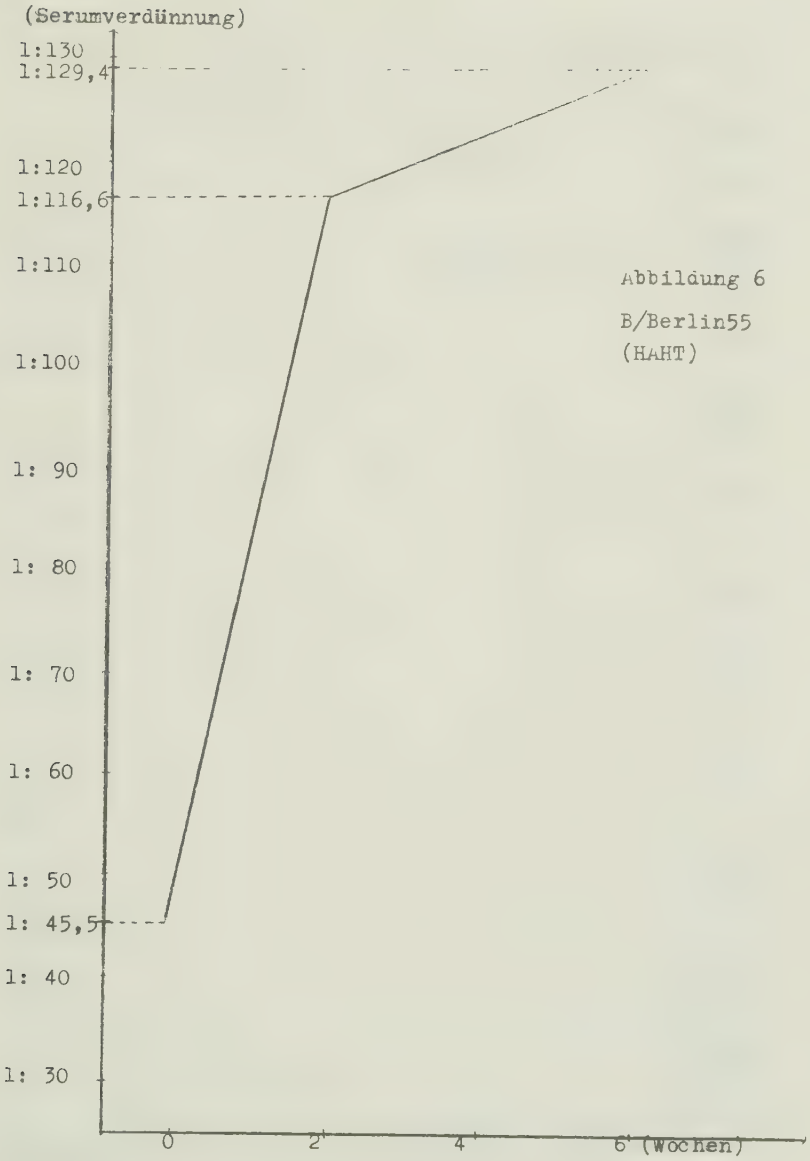


Abbildung 6

B/Berlin55
(HAHT)

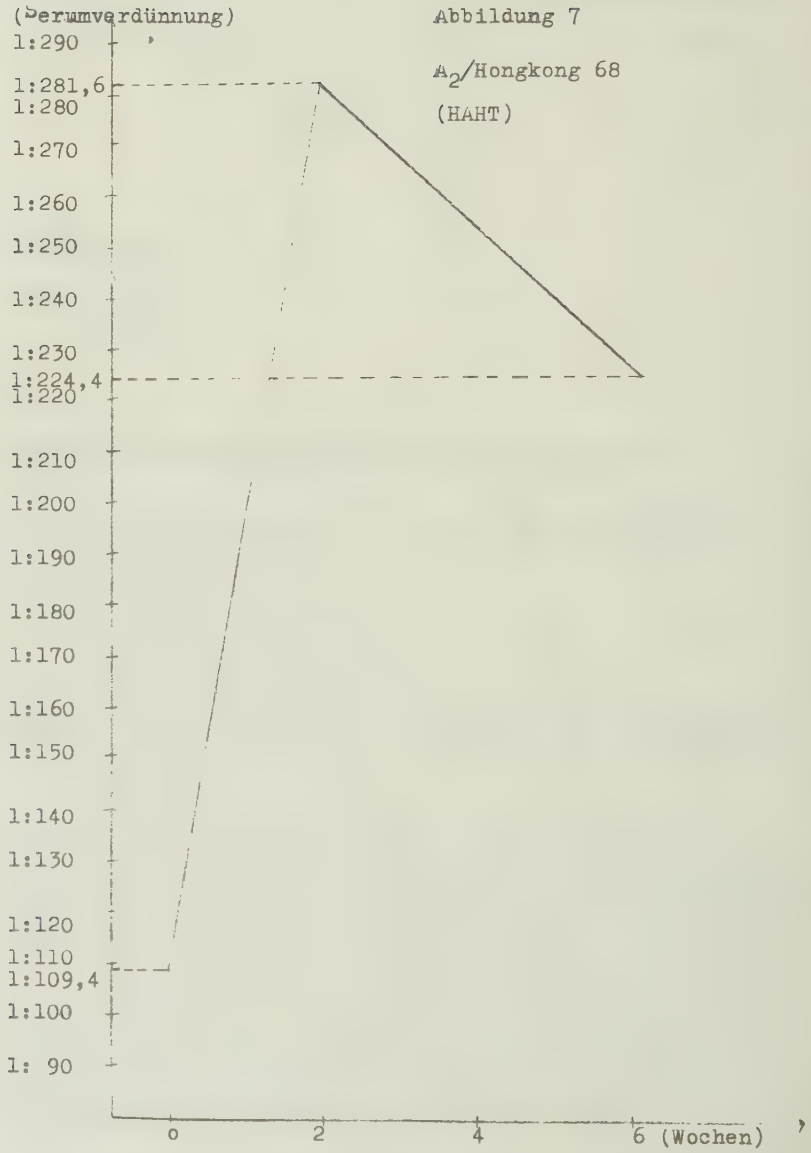


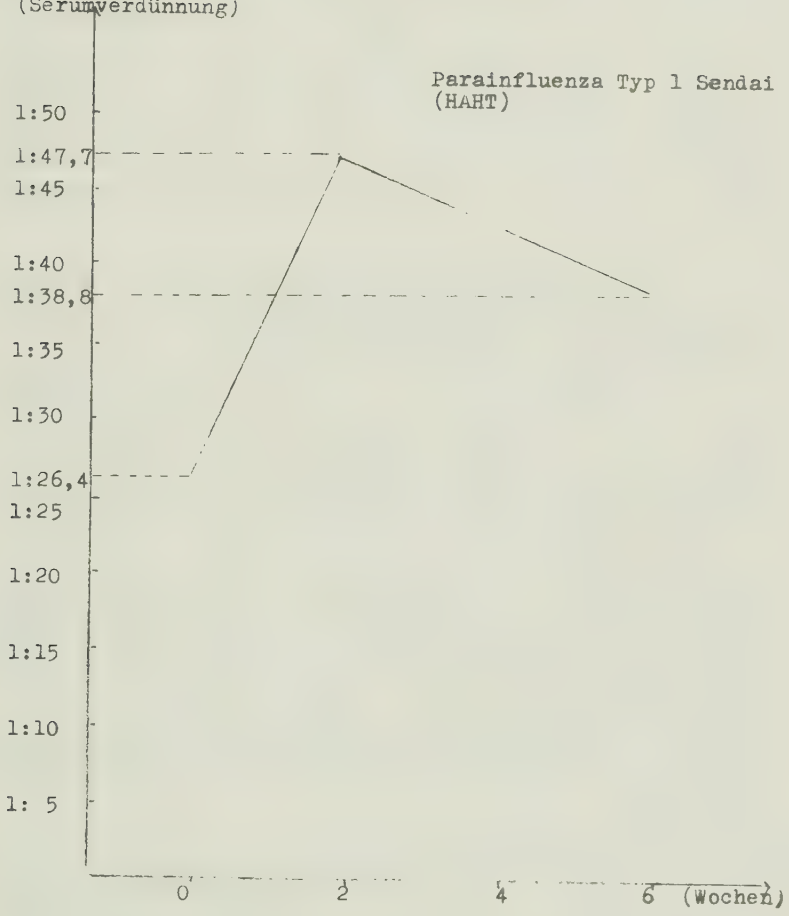
Abbildung 7

A_2/Hongkong 68

(HAHT)

Abbildung 8

Parainfluenza Typ 1 Sendai
(HAHT)



Virus-stamm	x Vor der Impfung	x 2 Wochen nach der Impfung	x 6 Wochen nach der Impfung	xx Mittlerer AK-konversionsfa.	xxx Mittlerer AK-konversionsfa.	AK - konversions - rate
B/Berlin 55	45,5	116,6	129,4	2,56	2,84	62,96
A_2/Hgk. 68	109,4	281,6	224,7	2,57	2,05	66,66
Parainfl. Typ 1 Sendai	26,4	47,7	38,8	1,80	1,46	22,22

Tabelle 2

x Antikörper Mittelwerte, reziproke Werte
xx bezogen auf 2 Wochen nach der Impfung
xxx bezogen auf 6 Wochen nach der Impfung

Der höchste Titerwert ist gegen den Virusstamm A_2/Hongkong 68 erzielt worden. Der maximale Titeranstieg war 2 Wochen nach der Vakzination erreicht. Jedoch lag der mittlere Anti - körperkonversionsfaktor bezogen auf 6 Wochen nach der Impfung etwas niedriger als der des Influenzaerregers B/Berlin 55 .

Die Vakzine rief auch eine Immunantwort gegen den Virusstamm Parainfluenza Typ 1 Sendai hervor. Wie die Abbildung 8 und die mittleren Antikörperwerte (Tabelle 2) zeigen, ist der maximale Titeranstieg 2 Wochen nach der Impfung erreicht.

Die höchste Konversionsrate wurde für den Virusstamm A_2/Hongkong 68 gefunden.

2.3. Ergebnisse der Neutralisationsteste.

Neutralisationsteste wurden gegen die Virusstämme Coxsackie B_1-B_6 durchgeführt. Alle Probanden hatten vor der Impfung Titerwerte in unterschiedlicher Höhe von 1:4 bis 1: 265. Aus der Tabelle 3 ist zu entnehmen, daß die Vakzine keinen Einfluß auf die Titerwerte des Coxsackie Erregers B_4-B_6 ausübte. Die mittleren Antikörperkonversionsfaktoren zeigen, daß bei Coxsackie B_3 der maximale Titeranstieg 2 Wochen nach der Vakzination erreicht ist. Die Antikörperkonversionsraten zeigen jedoch, daß nur bei einem sehr geringen Prozentsatz ein Antikörperanstieg vorhanden war. Nur bei 2 Probanden wurde ein

Cox-sac-kie	x Vor der Impfung	x 2 Wochen nach der Impfung	x 6 Wochen nach der Impfung	xx Mittle-rer AK-konver-sionsfa.	xxx Mittle-rer AK-konver-sionsfa.	AK-konver-sionsrate
B_1	14,3	14,3	15,6	1,00	1,09	7,4
B_2	30,6	32,2	37,1	1,05	1,21	14,6
B_3	66,5	75,0	70,6	1,12	1,06	11,1
B_4	14,4	14,4	14,4	1,00	1,00	Ø
B_5	25,5	21,4	25,5	0,83	1,00	Ø
B_6	14,3	14,3	13,7	1,00	0,95	Ø

Tabelle 3
x Antikörper Mittelwerte, reziproke Werte.
xx bezogen auf 2 Wochen nach der Impfung.
xxx bezogen auf 6 Wochen nach der Impfung.

Titeranstieg gegen Coxsackie B_1, bei 4 Probanden ein Titeranstieg gegen Coxsackie B_2 und bei 3 Probanden ein Titeranstieg gegen Coxsackie B_3 festgestellt.

2.4. Diskussion.

Die durchgeführten serologischen Untersuchungen sollten zeigen, wann und ob durch den Grippeimpfstoff " Alorbat " der Asta Werke Titeranstiege gegen die untersuchten Virus - stämme bis zu Werten erzielt wurden, die einen Grippeschutz darstellen können. Von weiterem Interesse war es festzustel - len, ob der Impfstoff nicht nur eine genügende Immunitätslage gegenüber den Influenzaviren A, B, C mit ihren immuno - logischen Subtypen A_1, A_2 .... verursacht sondern ob auch die Antikörperbildung gegen Enteroviren und Adenoviren induziert wird. Nach FUKUMI (2) werden Antikörpertiter über 32 als ausreichender Schutz gegen Infektionen gewertet. JENSEN (5) dagegen setzt einen Antikörpertiter von 40 für einen genügenden Impfschutz voraus. Geht man davon aus, daß ein Titerwert über 40 als ein ausreichender Antikörperspiegel betrachtet werden kann, so läßt sich feststellen, daß bei Beurteilung der Komplementbindungsreaktion kein genügender Impfschutz gegenüber den Virusstämmen B/Berlin55, A_2/Hongkong68, A_2/Asia 57, Parainfluenza/ Sendai 55 und Adenovirus erzielt wurde.

Die Hämagglutinationshemmungsteste ergaben einen genügenden Impferfolg gegenüber den Virusstämmen B/Berlin55, A_2/Hongkong68 und Parainfluenza Typ 1 Sendai.

Aufgrund der Neutralisationsteste würde ein genügender Impfschutz gegenüber Coxsackie B_3 vorliegen. Der größte Teil der Geimpften hatte schon vor der Impfung Titerwerte in unterschiedlicher Höhe. Da 80% der Probanden Erstimpflinge waren, läßt dies auf eine allgemeine Durchseuchung schließen. Der stärkste Impferfolg, der durch die mittleren Antikörperkonversionsfaktoren zum Ausdruck kommt, fand sich gegen den Virusstamm B/ Berlin 55 (Tabelle 2), gegen den Virusstamm A_2/Hgk 68 (Tabelle2), gegen den Virusstamm Parainfluenza Typ 1 Sendai (Tabelle 2), gegen den Virusstamm A_2/ Asia 57 (Tabelle 1), gegen die Virusstämme Coxsackie B_1 und B_3 (Tabelle 3) und gegen den Adenovirusstamm (Tabelle 1). Die Impfung zeigte

keinen Erfolg bei den Virusstämmen Parainfluenza Sendai 55 (Tabelle 1) und Coxsackie B_4-B_6. Aufgrund der hohen Durchseuchungsquote konnten nur Boostereffekte erwartet werden. Die vor der Impfung vorhandenen homologen Antikörpertiter wurden durch die mit der Impfung zugeführten Antigene höher angehoben.

Zur Klärung der Frage, wie der Impfstoff bei den Probanden wirkt, die keine Antikörper vor der Impfung hatten, sind in der Tabelle 4 die Antikörperkonversionsraten der Impflinge ohne Titerwerte vor der Impfung den Antikörperkonversions - raten der Impflinge mit Titerwerten vor der Impfung gegenübergestellt.

Test	Virusstamm	AK-Mittelwert 2 Wochen nach der Impfung	AK-Mittelwert 2 Wochen nach der Impfung	AK-Konversionsrate	AK-Konversionsrate x
K	B/Bln 55	2,5	2,1	70	52,6
	A_2/Hgk 68	1,7	3,5	29,4	0
B	A_2/Asia 57	11,4	11,4	57,1	30
	Parai. Sendai 55	0,6	0,6	12,5	9
R	Adeno	0,8	0,8	8,3	20
	B/Bln 55	38,3	34,0	66,6	62,8
H	A_2/Hgk 68	31,6	46,6	66,6	66,6
A	Parai. Typ 1 Sendai	1,5	0,7	15,3	28,5
H T					

Tabelle 4

x bezogen auf die Probanden, die schon vor der Impfung , Titerwerte in unterschiedlicher Höhe hatten.

Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, daß die Vakzine eine gute Immunantwort gegen die Virusstämme B/ Berlin55 und A_2/Hgk68 induziert (Werte der HAHT). Auch die Antikörperkonversionsraten entsprechen dem in etwa. Die mit der Komplementbindungsreaktion erhaltenen Werte zeigen jedoch, daß die durch die Vakzine hervorgerufenen Antikörperbildungen nicht für einen Impfschutz ausreicht. Die Antikörperkonversionsraten lagen jedoch wesentlich höher als die Antikörperkonversionsraten der Probanden, die schon vor der Impfung Antikörper hatten. Der Vergleich der Antikörperkonversionsraten zeigt, daß die Vakzine das Immunsystem besser bei nicht vorhandenen Antikörpern zur Bildung von Antikörpern anregt.

Unter Berücksichtigung aller erhobenen Befunde liegt der Schluß nahe, daß der polyvalente Grippeimpfstoff " Alorbat" der Asta Werke einen maximalen Impferfolg gegen die hier untersuchten Virusstämme von 66,6%, bezogen auf die Virusstämme B/ Berlin 55 und A_2/ Hongkong 68, aufweist.

3. Untersuchungsergebnisse über Veränderungen der Plasmabindungsreaktionen und weiteren Blutwerten nach Grippeschutzimpfung.

3.1. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen auf Toxoplasmose und Lues.

Bei allen 27 Probanden wurde vor, 2 und 6 Wochen nach der Vakzination die Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose und der Sabin-Feldman Test durchgeführt. Von den 27 Probanden wurde bei n= 18 vor der Impfung ein Titerwert festgestellt. Dieses Ergebnis läßt auf eine Durchseuchung von 66,6% schließen.

Von den 18 Probanden hatten

n=7 (≙38,8%) einen Titer von 1: 5 mittels der KBR,
n=6 (≙33,3%) einen Titer von 1:10 mittels der KBR,
n=1 (≙ 5,5%) einen Titer von 1:20 mittels der KBR,
n=4 (≙22,2%)keinen Titer mittels der KBR,
n=2 (≙11,1%) einen Titer von 1: 64 mittels des Sabin-Feldman Testes,
n=4 (≙22,2%) einen Titer von 1: 256 mittels des Sabin-Feldman Testes,
n=12(≙66,6%) einen Titer von 1:1000mittels des Sabin-Feldman Testes.

Der Sabin-Feldman Test ergab bis auf eine Erhöhung und eine Erniedrigung keine Veränderung der Titerwerte nach der Vakzination.

Die Komplementbindungsreaktion ergab eine Erhöhung der Titerwerte nach der Vakzination bei n=9 (=50%) Probanden, bezogen auf n= 18.

Alle Probanden hatten vor der Vakzination eine negative WAR . Die serologischen Untersuchungen auf Lues ergaben, daß die Vakzination keinen Einfluß auf eine negative WAR hat.

3.2. Ergebnisse der Leukocytenzahlmessung.

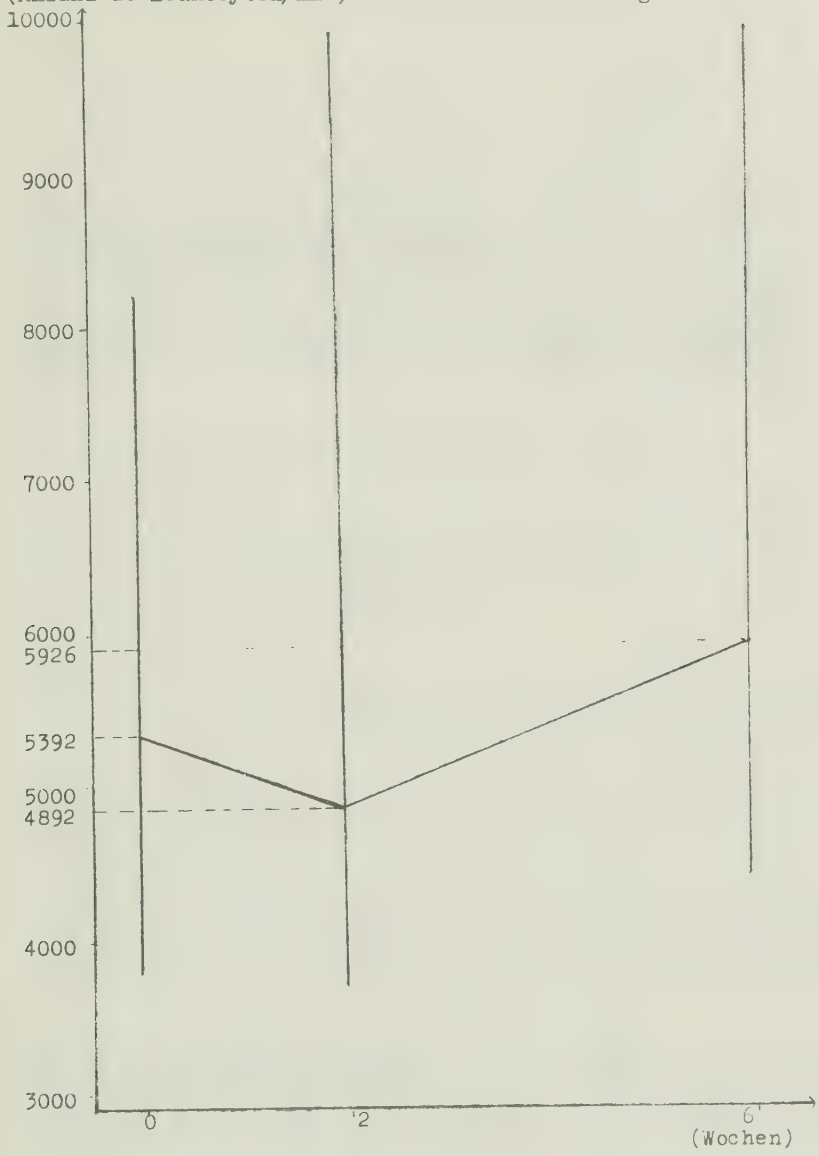
Die Leukocytenzahl wurde vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination bestimmt. Die Werte ergaben, daß von den 27 Probanden bei n= 15 (≙55,5%) in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination eine Leukopenie auftrat. In den darauffolgenden vier Wochen stieg die Leukocytenzahl wieder an

Bei n= 10 (≙ 37,0%) wurde ein Anstieg der Leukocytenzahl in den ersten zwei Wochen nach der Impfung verzeichnet. In den darauffolgenden vier Wochen fiel die Leukocytenzahl wieder ab.
Bei n≠ 1 wurde ein Ansteigen der Leukocytenzahl während der sechs Wochen nach der Impfung beobachtet.
Bei n= 1 trat ein Anstieg der Leukocytenzahl erst nach zwei Wochen nach der Impfung auf.
Abbildung 11, der die geometrischen Mittelwerte aller 27 Probanden zu grunde liegen, zeigt den allgemeinen Abfall der Leukocyten in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination . Wie die Abbildung zeigt, tritt in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination eine Leukopenie auf. Zur Bestätigung der Alternativhypothese (4), die besagt, daß der errechnete Mittelwert der Leukocytenzahlen zwei Wochen nach der Vak - zination sich hinreichend von dem Mittelwert der Leukocytenzahlen vor der Impfung unterscheidet, wird die Wahrscheinlichkeit p berechnet. Dazu ist die Testgröße "t", die zur Prüfung von Paardifferenzen (Student-t-Test) dient,berechnet worden. Die beobachteten Merkmale sind normalverteilt . Die Testgröße "t" berechnet sich nach:

$$t = \frac{\bar{d}}{S_d\ (n-1)} \sqrt{n}$$

$\bar{d}$ = Differenz der Mittelwerte der beiden Meßreihen.
S_d = Standardabweichung der Differenz dieser Reihe .
Freiheitsgrad für die Ablesung in der Student-t-Tafel:
n-1 .

Abbildung 11



Es ergaben sich folgende Werte:

n	26
$\bar{d}$	638,46
s_d^2	2646461,54
t	2,00

Bei einem Freiheitsgrad von 25 und einem t-Wert von 2,00 ist $p = 5\%$. Somit ist die Abweichung der Leukocytenzahlen signifikant auf dem 5% Niveau. Die Alternativhypothese kann als bestätigt angesehen werden. Bei einem großen Teil der geimpften Personen tritt zwei Wochen nach der Impfung eine Leukopenie auf.

3.3. Ergebnisse der Elektrophorese.

Die Plasmaproteine wurden vor, zwei und sechs Wochen nach der Grippeschutzimpfung bestimmt. Aus der Tabelle 5 gehen die Veränderungen der Plasmaproteine zwei Wochen nach der Vak - zination und deren weiterer Verlauf in den darauffolgenden vier Wochen nach der Impfung hervor. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß ein recht unterschiedliches Verhalten der vier Globulinfraktionen, des Albumin und des Gesamt-Serumeiweiß resultiert.

γ -, ß -, a_1 und a_2- Globulin, Albumin und Gesamt-Serumeiweiß verhalten sich in Bezug auf einen Anstieg zwei Wochen nach der Vakzination wie 48:11:16:36:59:44. Es ist kein signifikanter Trend zu erkennen. Zwar wandern die IgG in der Gamma Fraktion (9) und es wäre theoretisch ein Anstieg der Globuline zu erwarten gewesen, jedoch wandern mehr als hundert Proteine in den vier Globulinfraktionen bei der Papierelektrophorese mit. Nur extreme Veränderungen der Immunglobuline sind mittels der Papierelektrophorese zu erkennen. Jedoch ist ein Anstieg der γ-Globuline nach Immunisierung bei Tieren (1) (7) festgestellt worden.

Zwei Wochen nach der Grippeschutzimpfung traten folgende Veränderungen auf: γ-Globulin stieg bei n=13 (48%) an, ß fiel bei n= 14 (≙51,6%) und a_2 bei n= 18 (≙69,4%) zwei Wochen nach der Vakzination ab. Die Globulinfraktion a_1 blieb bei n= 10 (≙33,7%) unverändert zwei Wochen nach der Vakzination. Die Albumine zeigten bei n= 14 (≙59,3%) einen Anstieg in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination. Auch in den darauf - folgenden vier Wochen stiegen die Werte bei n= 8 weiter an. Das Gesamt-Serumeiweiß stieg bei n= 12 (≙44,6%) an und fiel bei n= 11 (≙41,0%) zwei Wochen nach der Vakzination wieder ab.

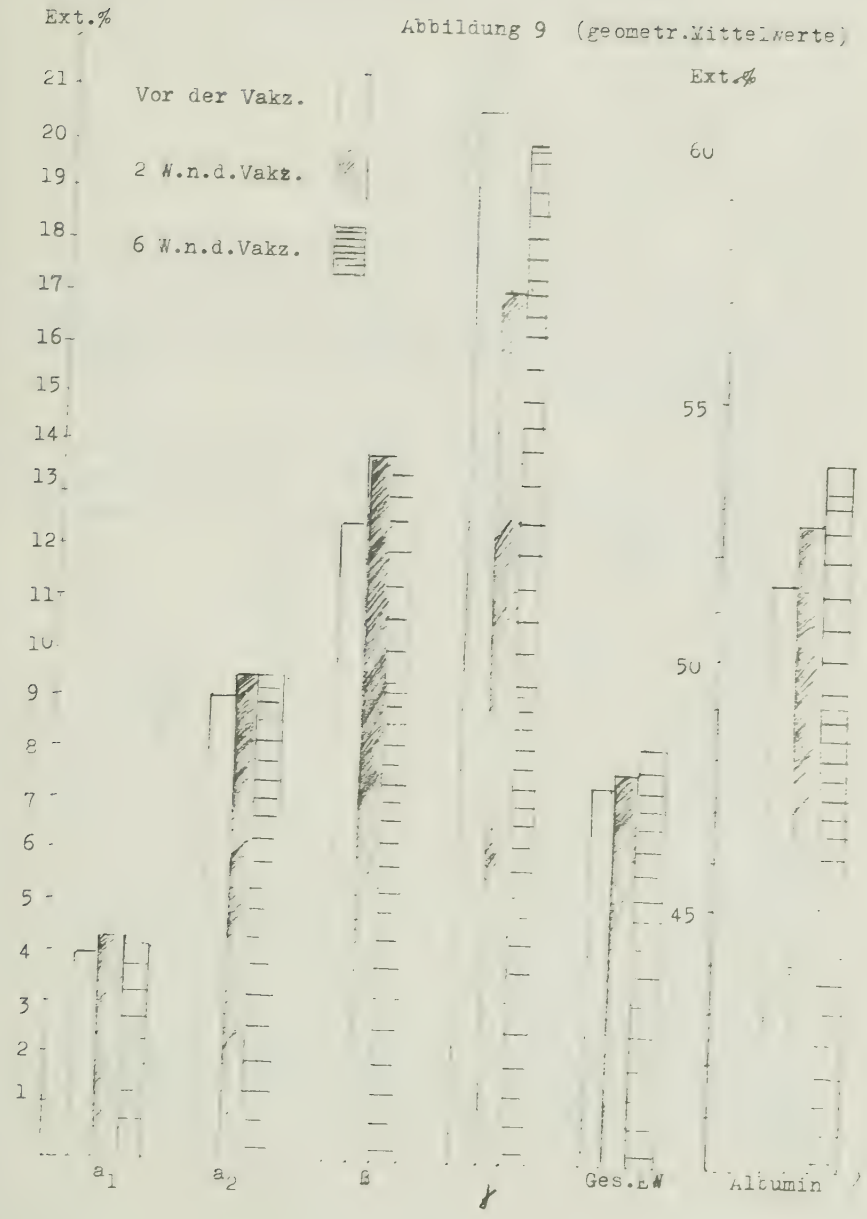
So wurden auch für die untersuchten Plasmaproteine hohe Wahrscheinlichkeitswerte p berechnet, die besagen, daß sich die Mittelwerte der Stichproben (n= 27) vor und zwei Wochen nach der Vakzination nicht hinreichend voneinander unterscheiden.

Plasma-protein	2 Wochen nach der Vakzination	6 Wochen nach der Vakzination		
	$n_{ges.} = 27$	Anstieg	Unverändert	Abfall
γ	Anstieg n=13	n= 0	n= 6	n= 7
	Unver - ändert n= 2	n= 0	n= 2	n= 0
	Abfall n=12	n= 8	n= 2	n= 2
ß	Anstieg n=11	n= 1	n= 1	n= 9
	Unver - ändert n= 2	n= 0	n= 1	n= 1
	Abfall n=14	n= 9	n= 2	n= 3
a_2	Anstieg n= 5	n= 0	n= 1	n= 4
	Unver - ändert n= 4	n= 2	n= 2	n= 0
	Abfall n=18	n=11	n= 7	n= 0
a_1	Anstieg n= 9	n= 2	n= 3	n= 4
	Unver - ändert n=10	n= 1	n= 5	n= 4
	Abfall n= 8	n= 6	n= 2	n= 0
Albumine	Anstieg n=14	n= 8	n= 2	n= 4
	Unver - ändert n= 3	n= 3	n= 0	n= 0
	Abfall n=10	n= 8	n= 2	n= 0
Ges.EW.	Anstieg n=12	n= 0	n= 3	n= 9
	Unver - ändert n= 4	n= 3	n= 0	n= 1
	Abfall n=11	n=10	n= 1	n= 0

Tabelle 5

Die Mittelwerte, die vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination aus den Stichproben n= 27 ermittelt wurden, gehen aus der Abbildung 9 hervor.

Abbildung 9 (geometr.Mittelwerte)



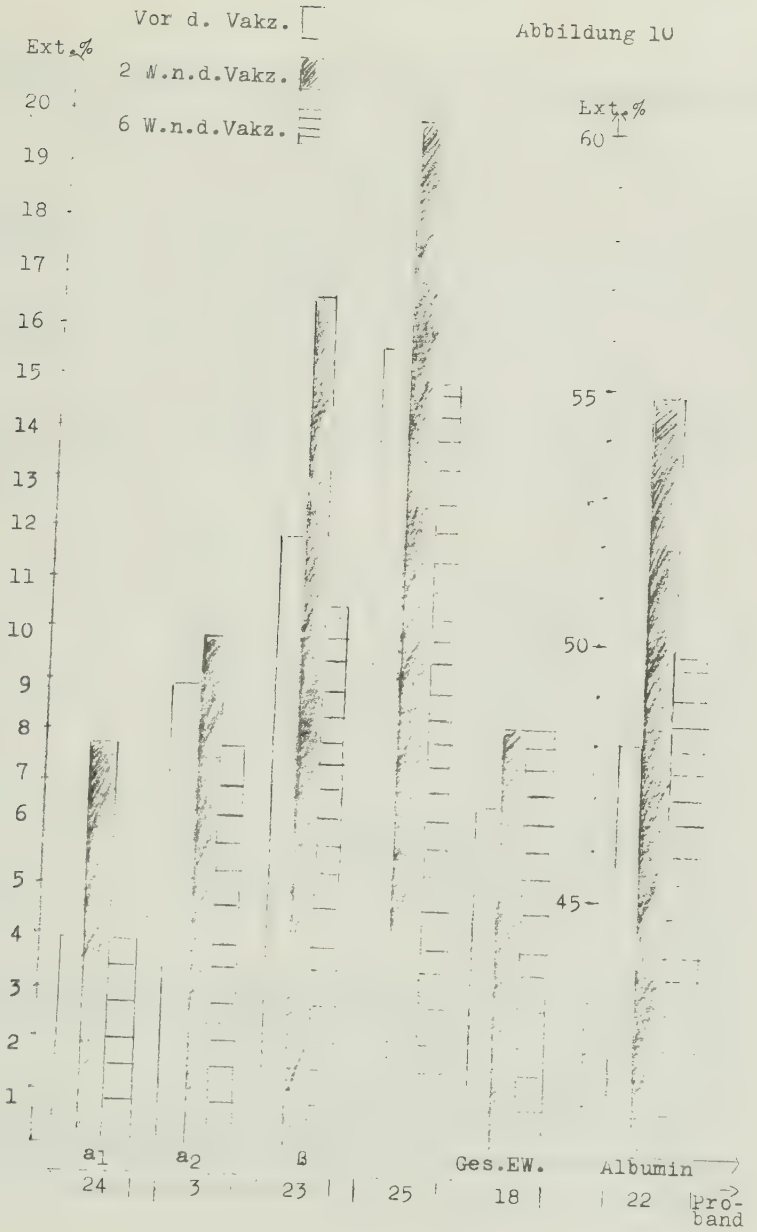
Es ergaben sich bei einem Freiheitsgrad von n-1= 26 folgende Wahrscheinlichkeitswerte p:

γ	t= 0,50725	p = 60%
ß	t= 0,24093	p > 80%
a_2	t= 1,95129	p < 10%
a_1	t= 0,59563	p > 50%
Albumin	t= 0,45773	p > 60%
Ges.EW.	t= 0,09721	p > 90%

Würde man von Mittelwerten vor der Vakzination und zwei Wochen nach der Vakzination auf die Normalverteilung schließen wollen, müßte die wahrscheinlichkeit p mindesten 5% betragen. Das war bei keinem durch die Papierelektrophorese erhaltenen Plasmaproteine der Fall.

Jedoch sollte noch einmal, wie aus der Abbildung 10 hervor - geht, daraufhingewiesen werden, daß bei einigen Probanden ein Anstieg der vier Globulinfraktionen und des Albumin nach der Grippeschutzimpfung auftrat.

Abbildung 10



3.4. Ergebnisse der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination wurde die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit gemessen. Bis auf die Probanden 6, 8, 12, 13,23,24, und 27 lagen alle BSG-Werte in der Norm. Bei den Probanden, deren BSG-Werte nicht der Norm entsprachen, fielen die Probanden 6 und 27 durch besonders hohe Werte auf. Der BSG-Wert von Proband 6 betrug 11/37 vor der Vakzination. Die Anamnese ergab einen leichten Erkältungsinfekt eine Woche vor der Vakzination, die diesen BSG-Wert erklärt.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit des Probanden 27 betrug 27/46. Der Proband hatte bis kurz vor der Vakzination einen heftigen Erkältungsinfekt. Wie die serologischen Untersuchungen ergaben, handelte es sich um eine Coxsackieinfektion vom Typ B_3. Der Titer betrug 1:512 vor der Vakzination.

Von den 27 Probanden wurde bei n= 14 (≙51,6%) ein Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit zwei Wochen nach der Vakzination gefunden. Von diesen 14 Probanden wurde bei 5 Probanden ein weiterer Anstieg der BSG-Werte in den darauffolgenden vier Wochen gefunden. Bei den anderen 9 Probanden sanken die BSG-Werte wieder ab.

Bei n=10 (≙37%) wurde ein Abfall der Blutsenkungsgeschwindigkeit in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination beobachtet. Von diesen 10 Probanden wurde bei 5 Probanden ein weiterer Abfall der BSG-Werte in den darauffolgenden vier Wochen gefunden, bei den anderen 5 Probanden stiegen die BSG-Werte wieder an.

Bei n=3 (≙11,4%) blieben die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit während der sechs Wochen nach der Vakzination unverändert.

Um eine Aussagekraft zu treffen, ob bei den erhaltenen Werten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination eine Signifikanz besteht, ist eine Varianzanalyse durchgeführt worden, die zur Prüfung

der Differenzen zwischen den Mittelwerten dient (4a). Das arithmetische Mittel aller Werte wird nach

$$M = \frac{\sum S_i}{k \cdot n} = \frac{S}{N}$$

berechnet. n ist gleich der Anzahl jeder Stichprobe. k ist gleich der Stichproben von stochastisch unabhängigen Beobachtungen aus normal verteilten Populationen. Die Abweichung des einzelnen Beobachtungswertes von dem Gesamtmittelwert wird gleich

$$X - M = (X-M_i) + (M_i-M)$$

gesetzt. M_i ist der Mittelwert der Stichprobe, zu der der Beobachtungswert X gehört. Aus der Gleichung läßt sich ableiten:

$$\sum (X-M)^2 = \sum (X-M_i)^2 + n\sum (M_i-M)^2$$

$\sum (X-M)^2$ = Summe der Abweichungsquadrate insgesamt SQ_{ins}. Diese Summe hat N-1 Freiheitsgrade.

$\sum (X-M_i)^2$ = Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Stichproben. $SQ_{innerhalb}$. Sie hat $k \cdot (n-1)$ Freiheitsgrade.

$n \sum (M_i-M)^2$ = Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Stichproben. $SQ_{zwischen}$. Sie hat k-1 Freiheitsgrade.

Der Stichprobenfehler, der nach $\sigma = \frac{(M_i-M)^2}{k - 1}$ berechnet wird, berücksichtigt die Variabilität in dem einen Schätzungswert zwischen den Stichprobenmittelwerten.Der Versuchsfehler, der nach $\sigma^2 = \frac{(X-M_i)^2}{k \cdot (n-1)}$ berechnet wird, geht von den Unterschieden zwischen den Beobachtungswerten in ein und derselben Stichprobe aus.

Für die nach der ersten Stunde gemessenen Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ergaben sich folgende Werte:

	SQ	FG	$s^2 = \frac{SQ}{FG}$	$Q = \frac{s^2(zw)}{s^2(in)}$
Insgesamt (ig)	2560,44	80		
Stichprobenfehler (zw)	7,50	2	3,75	0,114
Versuchsfehler (in)	2552,94	78	32,75	

Für die nach der zweiten Stunde gemessenen Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ergaben sich folgende Werte:

	SQ	FG	$s^2 = \frac{SQ}{FG}$	$Q = \frac{s^2(zw)}{s^2(in)}$
Insgesamt (ig)	7420,2	80		
Stichprobenfehler (zw)	44,2	2	22,11	0,233
Versuchsfehler (in)	7376,0	78	94,56	

Zur Prüfung der Signifikanz dient der Quotient $Q = \frac{s^2(zw)}{s^2(in)}$.

Er beträgt für die nach der ersten Stunde gemessenen Werte der BSG 0,114. Nach der F Tabelle für p= 5% müßte $Q > 3{,}13$ sein. Der erhaltene Q-Wert ist jedoch wesentlich kleiner . Daraus muß geschlossen werden, daß keine Signifikanz besteht. Der erhaltene Q-Wert der nach der zweiten Stunde gemessenen

Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist ebenfalls kleiner 3,13. Daraus muß geschlossen werden, daß alle nach einer Grippeschutzimpfung auftretenden Blutsenkungswerte mit großer Wahrscheinlichkeit Werte aufweisen, die denen vor der Impfung entsprechen.

3.5. Ergebnisse des Protein gebundenen Jods.

Die vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination festgestellten PBJ-Werte zeigten, daß alle Werte sich nach der Impfung veränderten. Von den 27 Probanden trat bei n=22 (≙81,7%) ein Anstieg des Protein gebundenen Jods ein, in den darauffolgenden vier Wochen sanken die Werte wieder ab.

Bei n= 5 (≙18,3%) sanken die PBJ-Werte in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination ab und stiegen in den darauffolgenden vier Wochen wieder an.

Der graphischen Darstellung (Abbildung 12) liegen die PBJ-Werte aller 27 Probanden zu grunde. Die Kurve zeigt das statistische Mittel.
Die vor und zwei Wochen nach der Vakzination erhaltenen Mittelwerte der PBJ-Werte sind nicht gleich. Um aus dieser Feststellung den Schluß auf die Normalverteilung zu ziehen, ist die Testgröße "t" bestimmt worden (vergleiche Kapitel 3.2). "t" wurde zu 1,9 bei n= 27 ermittelt. Der Freiheitsgrad (n-1) beträgt 26. Es gilt: $p > 5\% < 10\%$. Die Abweichung der PBJ-Werte ist signifikant auf dem 5% Niveau. Es kann somit die Aussage gemacht werden, daß zwei Wochen nach einer Grippe - schutzimpfung ein Ansteigen des Protein gebundenen Jods mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist.

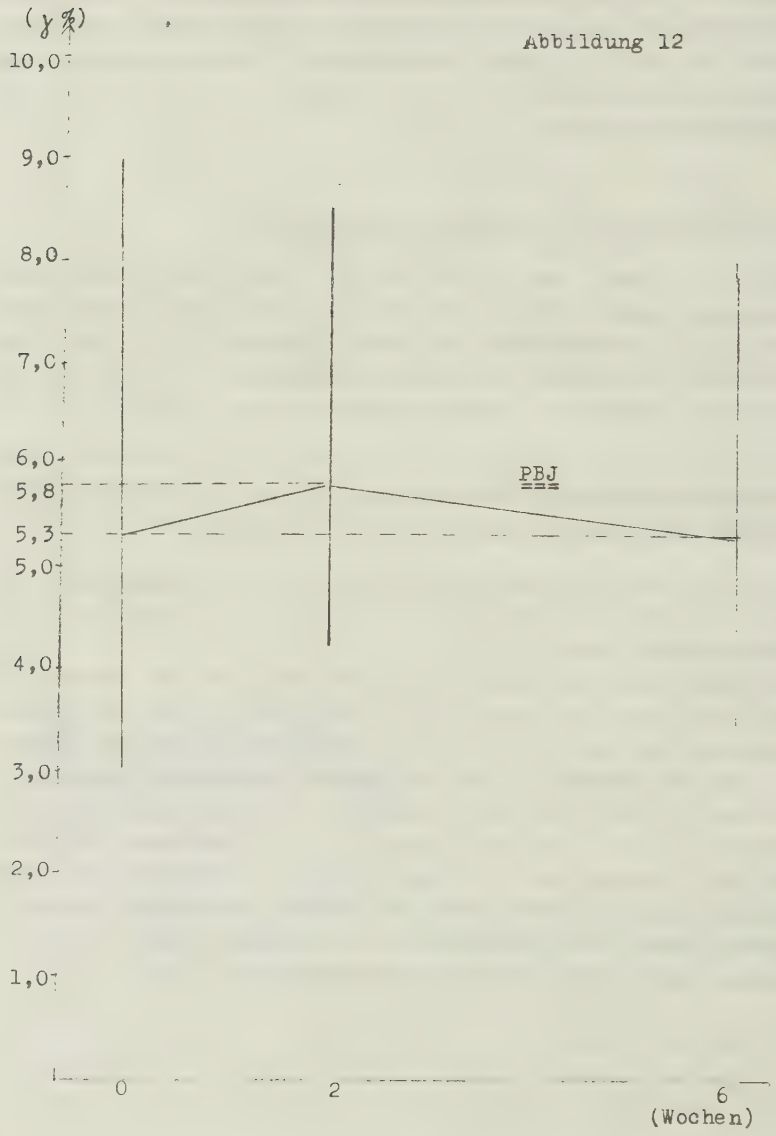


Abbildung 12

3.6. Ergebnisse der alkalischen Phosphatase.

Vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination wurde die alkalische Phophatase bestimmt. Es ergab sich, daß von den 27 Probanden bei n= 20 (≙74%) ein Abfall der alkalischen Phosphatase in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination eintrat, der ein Anstieg der alkalischen Phosphatase bis auf n= 4 folgte.
Bei n= 7 (≙26%) wurde ein Anstieg der alkalischen Phospha - tase in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination verzeichnet, der ein Abfall folgte.
Der starke Abfall der alkalischen Phosphatase zwei Wochen nach der Vakzination geht aus der graphischen Darstellung

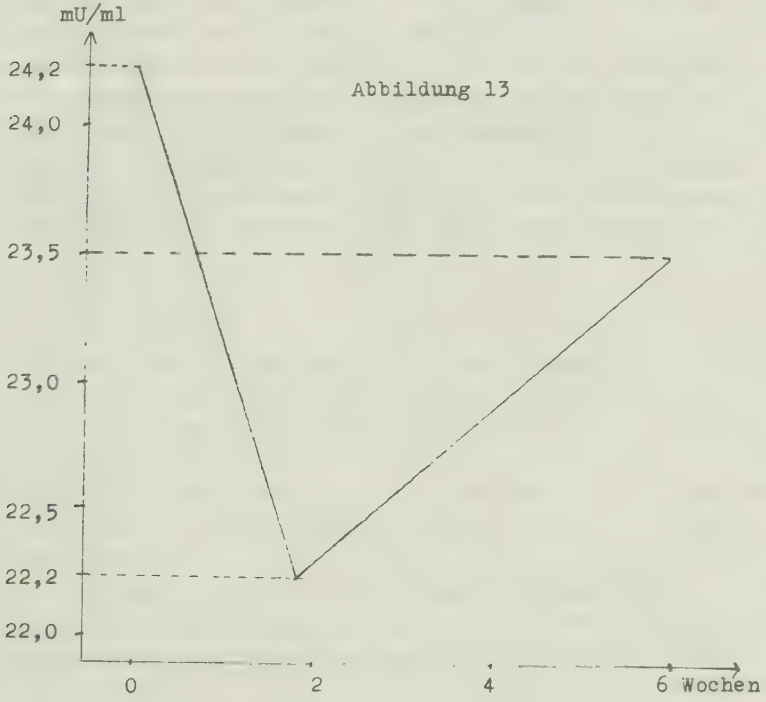


Abbildung 13

(Abbildung 13) hervor. Die Kurve zeigt das statistische Mittel. Wie aus der Abbildung hervorgeht, tritt in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination ein Abfall der alkalischen Phosphatase ein. Um die Alternativhypothese (siehe Kapitel 3.2.) zu bestätigen und um auf die Normalverteilung zu schließen, ist die Wahrscheinlichkeit p bestimmt worden. Dazu ist die Testgröße "t" berechnet worden.Die Werte sind normalverteilt. Es ergab sich:

$n = 26$

$\bar{d} = 2{,}0$

$S_d^2 = 20{,}23$

$t = 2{,}4$

Bei einem Freiheitsgrad von 25 und einem t-Wert von 2,4 beträgt nach der " Student-Tafel " p= 2%. Die Verringerung der alkalischen Phosphatase zwei Wochen nach der Vakzination ist signifikant auf dem 2% Niveau. Die Alternativhypothese kann als richtig angesehen werden. Weiterhin kann man aus dem Ergebnis schließen, daß auch bei einer größeren Anzahl von Probanden ein Abfall der alkalischen Phosphatase in den ersten zwei Wochen nach einer Grippeschutzimpfung eintreten wird.

3.7. Ergebnisse der Transaminasenbestimmung.

Die Transaminasen wurden vor, zwei und sechs Wochen nach der Vakzination bestimmt. Wie aus der Tabelle 7 hervorgeht wurden bei der Glutamatoxalattransaminase und der Glutamatpyruvattransaminase bei 12 Probanden (≙ 44,4%) ein Anstieg der Werte in den ersten zwei Wochen nach der Impfung beobachtet. Ein Abfall der GOT- und GPT-Werte bei jeweils 9 Probanden, unveränderte Werte bei 6 Probanden wurden beobachtet. Jedoch stiegen die Transaminasen (siehe Abbildung 14) nur bei n= 6 gleichzeitig an, bei n= 3 blieben GOT und GPT unverändert.

Tabelle 7

bei n= 27 bezogen auf 2 Wochen nach der Vakzination	
Anstieg der GOT	n= 12
Abfall der GOT	n= 9
Unverändert	n= 6
Anstieg der GPT	n= 12
Abfall der GPT	n= 9
Unverändert	n= 6

Dem Ansteigen der GOT-Werte nach zwei Wochen folgte bei n= 7 ein Abfall, der GOT-Werte in den darauffolgenden vier Wochen, bei n= 4 blieben die Werte unverändert, bei n= 1 stiegen die Werte weiter an.
Dem Abfall der GOT-Werte zwei Wochen nach der Vakzination folgte bei n= 3 ein weiterer Abfall, bei n= 6 blieben sie unverändert.
Die GOT-Werte, die zwei Wochen nach der Vakzination unverändert geblieben waren, blieben bei n= 4 weiterhin unverändert, bei n= 1 stiegen sie an, bei n= 1 fielen sie ab.

Anzahl der Probanden	GOT zwei Wochen nach der Vakzination	GPT zwei Wochen nach der Vakzination	GOT sechs Wochen nach der Vakzination	GPT sechs Wochen nach der Vakzination
1	↑	↓	—	—
2	–	—	—	↓
3	↓	↓	—	—
4	↑	↓	↓	↓
5	↑	↓	↑	↓
6	—	↑	↓	↓
7	↑	↑	↓	↓
8	↓	—	—	–
9	—	—	—	—
10	—	↓	—	—
11	↓	↑	—	↑
12	↓	↑	—	—
13	↓	↑	↓	—
14	↓	↑	—	↑
15	↕	↑	↓	–
16	↓	↓	—	–
17	↓	—	↓	↓
18	↑	↑	—	–
19	–	–	↑	↑
20	↓	↓	↓	↑
21	—	↑	—	—
22	↑	↓	—	↑
23	↑	↑	↓	↓
24	↑	—	↓	↓
25	↑	↑	↓	—
26	↑		—	↑
27	↑	↑	↓	↓

Abbildung 14

Dem Anstieg der GPT- Werte zwei Wochen nach der Vakzination folgte bei n= 2 ein weiterer Anstieg, bei n= 4 ein Abfall und bei n= 6 blieben die Werte unverändert.
Dem Abfall der GPT- Werte zwei Wochen nach der Vakzination folgte bei n= 2 ein weiterer Abfall der GPT- Werte, bei n= 4 stiegen die Werte an und bei n= 3 blieben die Werte unver - ändert.
Die GPT-Werte,die zwei Wochen nach der Vakzination unverändert geblieben waren, blieben bei n= 2 weiterhin unverändert, bei n= 3 fielen sie ab und bei n= 1 stiegen die Werte an.
Es zeigt sich, daß die GOT- und die GPT-Werte sechs Wochen nach der Vakzination einen recht unterschiedlichen Verlauf gegenüber zwei Wochen nach der Impfung zeigten.
Wie aus der Abbildung 15 zu ersehen ist folgt dem stärkeren Anstieg der GOT zwei Wochen nach der Vakzination ein Abfall. Dem geringen Anstieg der GPT in den ersten zwei Wochen nach der Vakzination folgte ein Abfall. Die beiden Kurven zeigen das statistische Mittel. Jedoch wäre eine Schlußfolgerung , daß die GOT und die GPT zwei Wochen nach einer Grippeschutz- impfung ansteigt, auf die Normalverteilung falsch. So ergab sich für die Glutamatoxalattransaminase die Wahrscheinlichkeit p, bezogen auf die Werte vor und zwei Wochen nach der Impfung $p < 30\%$. Bei der Glutamatpyruvattransaminase betrug die Wahr- scheinlichkeit p, bezogen auf die Werte vor und zwei Wochen nach der Impfung $p < 70\%$. Für die Signifikanz zweier Unter - schiede wird ein p von 5% und kleiner gefordert. Somit muß der Unterschied der Mittelwerte der GOT und der GPT als nicht signifikant bezeichnet werden.

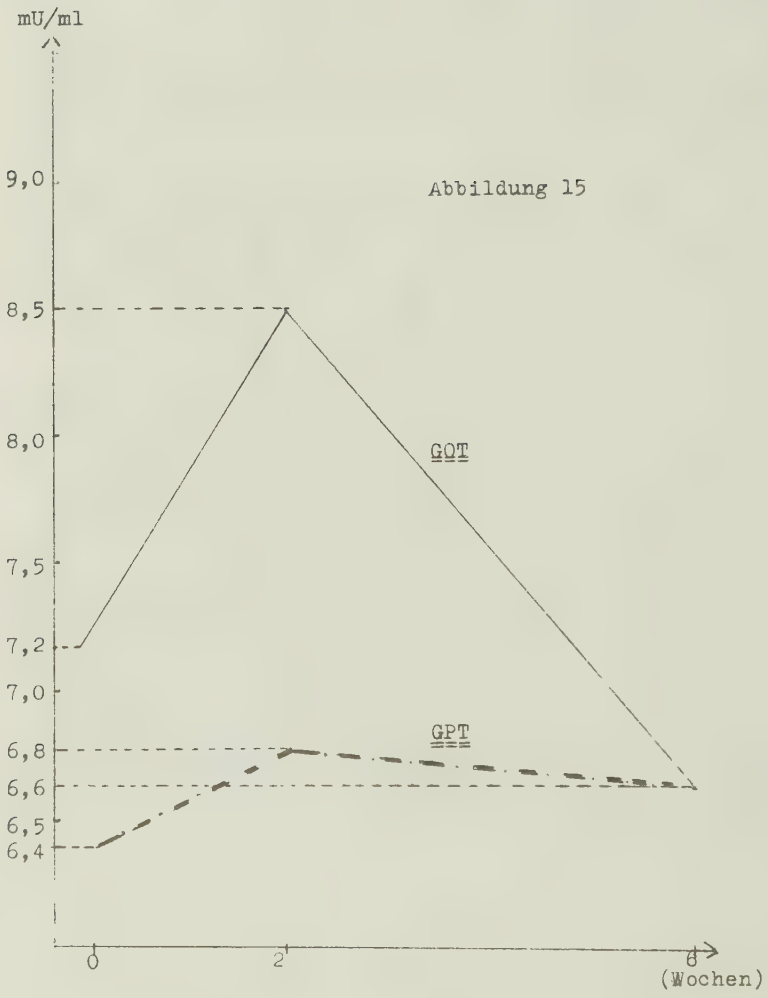


Abbildung 15

4. Diskussion.

4.1. Vergleich der Ergebnisse untereinander.

Die Veränderungen der serologischen Reaktionen, Plasmabindungsreaktionen und Blutwerten nach der Grippeschutzimpfung sind in den jeweiligen Kapiteln beschrieben worden. Von Interesse ist es festzustellen, wie sich die Leukocyten, das Protein gebundene Jod, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die alkalische Phosphatase und die Transaminasen bei folgenden Gruppen verhalten.

Gruppe 1 : Die Probanden, bei denen die Vakzination keine Antikörperbildung induzierte.

Gruppe 2 : Die Probanden, bei denen die Vakzination einen Boostereffekt hervorrief.

Gruppe 3 : Die Probanden, bei denen die Vakzination bei nicht vorhandenem Titer vor der Impfung eine Antikörperbildung induzierte.

Das Verhalten der untersuchten Parameter in Gruppe 1 geht aus der Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8

$n_{ges} = 5$	Gruppe 1 [x] bezogen auf 2 Wochen nach der Impfg.	
Abfall	der Leukocytenzahl[x]	n = 2 (≙40%)
Anstieg	der BSG[x]	n = 3 (≙60%)
Anstieg	des PBJ[x]	n = 4 (≙80%)
Abfall	der alkalischen Phosphatase[x]	n = 3 (≙60%)
Anstieg	der GOT[x]	n = 3 (≙60%)
Anstieg	der GPT[x]	n = 1 (≙20%)

Es ist in dieser Gruppe ein Anstieg der BSG, des Protein gebundenen Jod, der Leukocyten und der GOT, während ein Abfall der GPT eintrat vorhanden. Das Verhalten der untersuchten

Parameter in Gruppe 2 geht aus der Tabelle 9 hervor.

Tabelle 9

$n_{ges.}$ = 14	Gruppe 2	
Abfall der Leukocytenzahl[x]		n = 8 (≙57,2%)
Anstieg der BSG[x]		n = 5 (≙35,4%)
Anstieg des PBJ[x]		n =11 (≙78,6%)
Abfall der alkalischen Phosphatase[x]		n = 9 (≙64,5%)
Anstieg der GOT[x]		n = 5 (≙35,4%)
Anstieg der GPT[x]		n = 7 (≙50,0%)
x bezogen auf zwei Wochen nach der Vakzination		

Es ist in dieser Gruppe ein Anstieg des Protein gebundenen Jod vorhanden während die Leukocyten, die BSG, die alkalische Phosphatase und die GOT zwei Wochen nach der Immunisierung abfallen.

Das Verhalten der untersuchten Parameter in Gruppe 3 geht aus der Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10

$n_{ges.}$ = 8	Gruppe 3	
Abfall der Leukocytenzahl[x]		n = 5 (≙62,5%)
Anstieg der BSG[x]		n = 5 (≙62,5%)
Anstieg der PBJ[x]		n = 7 (≙87,5%)
Abfall der alkalischen Phosphatase[x]		n = 8 (≙100%
Anstieg der GOT[x]		n = 4 (≙50,0%)
Anstieg der GPT[x]		n = 4 (≙50,0%)
x bezogen auf zwei Wochen nach der Vakzination		

In dieser Gruppe ist ein Anstieg der BSG und des PBJ vorhanden. Die Leukocytenzahl und die alkalische Phosphatase

fallen nach der Immunisierung ab. Die Transaminasen steigen zur Hälfte an.
Das Verhältnis zwischen den Gruppen 1-3 in Beziehung zur aufgetretenden Leukopenie zwei Wochen nach der Vakzination beträgt 40:57:62. Das Verhältnis zwischen den Gruppen 1-3 in Beziehung zum Abfall der alkalischen Phosphatase zwei Wochen nach der Vakzination beträgt 60:64:100. Die Leukopenie und der Abfall der alkalischen Phosphatase ist am starksten bei den Probanden ausgeprägt, bei denen durch die Vakzination ein erstmaliges Auftreten von Antikörpern (Primärantwort) ver - zeichnet wurde. Während auch bei den Probanden, bei denen durch die Vakzination eine Boosterung eintrat, eine Leuko- penie und Verringerung der alkalischen Phosphatase eintrat, trat ein Abfall der Leukocyten bei den Probanden ohne Titer- erhöhung nach der Immunisierung nicht auf. Das Maß einer Leukopenie und Verringerung der alkalischen Phosphatase nach einer Grippeschutzimpfung ist abhängig vom Grad der erst- maligen Bildung von spezifischen Antikörpern (Gruppe 3) und der Erhöhung vorhandener homologer Antikörpertiter (Gruppe2).

Ein Anstieg des Protein gebundenen Jod wurde in allen drei Fällen (Gruppe 1-3) festgestellt. Der stärkste Anstieg wurde bei den Probanden festgestellt, bei denen die Impfung eine Primärreaktion hervorrief.

Bei den anderen Parametern konnte kein einheitliches Ver - halten bezüglich der drei Gruppe festgestellt werden.

4.2. Gegenüberstellung der eigenen serologischen Ergebnisse mit denen der Literatur.

Serologische Untersuchungen über den Antikörperverlauf nach einer Grippeschutzimpfung wurden von J.Potel (8) durchgeführt. Der von J.Potel benutzte Impfstoff enthielt zwar eine andere Virussuspension als der bei den eigenen Versuchen benutzte Impfstoff, jedoch erscheint eine Gegenüberstellung der eigenen serologischen Ergebnisse mit denen von J.Potel als sinnvoll, da der Polyvalente Grippe-Adsorbat-Impfstoff der Asta-Werke laut Angabe des Herstellers der jeweiligen epidemiologischen Situation angepaßt ist.
Aus den Abbildungen 1 (8a), 2 (8b) und 3 (8c) ist zu ersehen, daß der maximale Titeranstieg zwei bis vier Wochen nach der Vakzination erreicht ist, Aus diesen Abbildungen sollen hier folgende Werte wiedergegeben werden:

	K B R A/ PR 8 neg.log. 1962/ 63	K B R A_2/Sing. 57 neg.log. 1962/63	H A H T A/ PR 8 neg.log. 1962/63
Vor der Impfung	10	1	12
2 Wochen nach der Impfung	55	55	120
6 Wochen nach der Impfung	50	50	150

Im Vergleich dazu Ergebnisse aus den eigenen Untersuchungen:

	K B R A_2/ Hgk. 68	K B R A_2/Asia 57	H A H T A_2/Hgk. 68
Vor der Impfung	5,5	23,5	108,4
2 Wochen nach der Impfung	4,4	27,4	281,6
6 Wochen nach der Impfung	6,5	24,3	224,4

Die eigenen Ergebnisse zeigten, daß wesentlich höhere Titerwerte vor der Impfung vorhanden waren, als es bei Potel (8) der Fall war. Eine Ausnahme machen allerdings die Titerwerte

gegen den Virusstamm A_2/ Hongkong 68, die mittels der KBR ermittelt wurden. Die erzielten Titeranstiege nach der Vakzination lagen wesentlich niedriger als die POTELS, die mittels der KBR erzielt wurden.

E.KUWERT führte 1968/69 (6) Grippeschutzimpfungen mit der Al_2O_3 Vakzine der Asta- Werke und mit der $Al(OH)_3$ Vakzine der Behringwerke durch. 27 Personen wurden mit dem Grippeimpf - stoff der Asta-Werke geimpft. Den niedrigsten Antikörper-Wert (geometrischer Mittelwert) fand KUWERT im HAHT gegen den Virusstamm A_2/ Hongkong 68 vor der Impfung. Die eigenen Untersuchungen ergaben hier den höchsten Antikörper- Mittelwert vor der Impfung.Während KUWERT eine Antikörper- Konversionsrate von 96% für diesen Virusstamm fand erbrachten die eigenen Untersuchungen nur eine Antikörper-Konversionsrate von 66,6% . Der mittlere Antikörper-Konversionsfaktor betrug bei KUWERT 10 . Die eigenen Untersuchungen ergaben einen mittleren Antikörper-Konversionsfaktor von 2,57.

KUWERT gibt weiterhin an, daß es nach der Vakzination zu einem Antikörperanstieg gegen die Parainfluenzatypen und gegen das RSV kommt. Die Ergebnisse gegen den Virusstamm Parainfluenza I der eigenen Untersuchungen stimmten mit denen KUWERTS überein. KUWERT fand als Antikörper- Konversionsrate einen Wert von 24,8, für den Antikörper-Konversionsfaktor einen Wert von 1,9. Die eigenen Untersuchungen ergaben für die Antikörper-Konversionsrate einen Wert von 22,2, für den Antikörper-Konversionsfaktor einen Wert von 1,8.

KUWERT fand keine Veränderung der Titerwerte gegen den Adenovirusstamm. Die eigenen Untersuchungen ergaben einen geringfügigen Antikörperanstieg. Ebenso wurden etwas höhere Antikörperanstiege gegen die Coxsackievirustypen B_1-B_3 be - obachtet als bei KUWERT.

H-J-Gerth (3) fand bei seinen serologischen Untersuchungen vor und nach Grippeschutzimpfungen gegen den Virusstamm B / Berlin 55 einen Titer von 1: 13 vor der Vakzination und einen Titer von 1:55,7 21 Tage nach der Vakzination. Die eigenen Untersuchungen ergaben einen Titerwert von 1: 45,5 vor

der Impfung, von 1:116,6 zwei Wochen nach der Vakzination und von 1: 129,4 sechs Wochen nach der Vakzination. Es wurden höhere Titer vor der Vakzination festgestellt. Während bei GERTH die Titerwerte um das 4fache anstiegen, ergaben die eigenen Untersuchungen nur einen Titeranstieg um das $2\frac{1}{2}$-fache.

GERTH stellte bei 5 Probanden (≙15%) keinen Titeranstieg nach der Vakzination fest. Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß bei 5 Probanden (≙18%) keine Titererhöhung nach der Vakzination auftrat.

A. STELZNER und K.D.RAMBOW (11) fanden bei ihren serologischen Untersuchungen einen geringen Grad der Durchseuchung bei Parainfluenza 1 Sendai. Sie fanden nur bei einem geringen Anteil der untersuchten Seren Titerwerte zwischen 1:20 und 1:40. Dies stimmt mit den eigenen Ergebnissen überein, gemessen an dem hohen Durchseuchungsgrad der anderen Virusstämme. Von $n_{ges.}$ = 27 fanden sich nur bei n= 11 Titerwerte zwischen 1: 10 und 1: 40 vor der Vakzination.

Den höchsten Grad der Durchseuchung ergaben die eigenen Untersuchungen im HAHT gegen die Virusstämme B/ Berlin 55 und A_2/ Hongkong 68. Alle Probanden bis auf n= 6 hatten Titerwerte zwischen 1:10 und 1:1280 vor der Vakzination. Diese Ergebnisse stimmen mit den von TADAO SONOGUCH (10) überein, der in einem Feldversuch einen hohen Grad der Durchseuchung gegen den Virusstamm A_2/ Hongkong 68 fand.

Die Vergleiche der eigenen Untersuchungen mit denen von POTEL, KUWERT und GERTH zeigen, daß höhere Titer vor der Impfung bei den hier untersuchten Probanden vorhanden waren. Auch der Antikörperanstieg war nicht ganz so hoch wie bei den anderen Autoren. Die eigenen Untersuchungen ergaben wie die von KUWERT eine Anregung der Antikörperproduktion auch bei Erregern, die nicht zu den Influenzaerregern gehören. Der festgestellte Grad der Durchseuchung der untersuchten Virusstämme stimmt mit den Ergebnissen von A.STELZNER und K.D.RAMBOW sowie von TADAO SONOGUCH überein.

5. Zusammenfassung.

Es wurden 27 Personen mit dem polyvalenten Grippeadsorbatimpfstoff "Alorbat" der Asta-Werke geimpft. Untersucht wurde die Wirkung des Impfstoffes mittels der Komplementbindungsreaktion und des Hämagglutinationshemmungstestes auf die Antikörperbildung und auf unspezifische Reaktionen, welche bei der Differentialdiagnostik unter dem Einfluß der Grippeschutzimpfung klinisch zu Fehlbeurteilungen führen könnten. Mittels der Komplementbindungsreaktion ergab sich kein genügender Impfschutz gegenüber den Virusstämmen B/ Berlin55, A_2/ Hongkong 68, A_2/ Asia 57, Parainfluenza/Sendai 55 und Adenovirus. Mittels des Hämagglutinationshemmungstestes wurde ein genügender Impfschutz gegenüber den Virusstämmen B/Berlin55, A_2/Hongkong68 und Parainfluenza Typ 1 Sendai erzielt. Der maximale Impferfolg lag bei 66,6% .

Die unspezifischen Untersuchungen ergaben:

1.) Eine Leukopenie zwei Wochen nach der Vakzination.
2.) Ein Abfall der alkalischen Phosphatase zwei Wochen nach der Vakzination gegenüber den Werten vor der Impfung.
3.) Ein Anstieg des Protein gebundenen Jod zwei Wochen nach der Vakzination gegenüber den Werten vor der Impfung.
4.) Keine Veränderungen bezüglich der Transaminasen, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Elektrophorese.

6. Literatur.

1.) Dixon,F.J.,P.H.Maurer,A.O.Deichmiller: Primary and specific anamnestic Antibody Responses of Rabbits to Heterologus Serum Protein Antigens. J.Immunolog. 72,1954,179.

2.) Fukumi,H., Diskussionsbeitrag: International Conference on Asia Influenza. Amer. Rev. Resp. Dis . , 83,1961,156.

3.) Gerth,H.J.: Serologische Untersuchungen bei Grippe - schutzimpfungen mit an Aluminiumoxyd adsorbierten polyvalenten Impfstoffen.Ztschr.f.Hygiene,151,1965,311.

4.,4a.) Haseloff,W., H.J.Hoffmann: Kleines Lehrbuch der Statistik,Berlin 1970,131,165.

5.) Jensen,K.E.,A.F.Woodhour,A.A.Bailey:Immunization with polyvalent Influenza Vaccines. J. Amer. med. Ass. , 172,1960,1230.

6.) Kuwert,E.,P.G.Höher,J.Betrams,O.Schriever: Zur Antigenität verschiedener Influenzaimpfstoffe beim Menschen. Dtsch.Wschr.. 22,1971,938.

7.) Lospalluto,J.,W.Miller,B.Dorward,C.Fink:The Formation of Macroglobuline Antibodies. J.clin.Invest. 41,1962,1415.

8.) Potel,J.: Grippeschutzimpfung und Antikörperverlauf beim Menschen. Med.Klin. 61,1966,87
8a.,8b.) 61,1966,88, 8c.)61,1966,89.

9.) Schneider,W.,H.Berndt,J.F.Lehmann: Praktikum und Atlas der Immunelektrophorese. München 1969.

10.) Sonoguchi,T.: Haemagglutination-inhibiting Antibody Response to and Efficacy of Inactivated Hong Kong Influenza Vaccine. Bull.Org.mond.Santé. 41,1969,517.

11.) Stelzner,A.,K.D.Rambow:Epidemologischer Aussagewert von Negativseren und niedrigen KBR-Titerwerten in der Grippediagnostik., Med.Klin.. 65,1970,1817.

Lebenslauf

Am 21. April 1947 wurde ich, Peter Günter Theodor Dorow, als zweiter Sohn des Arztes Dr. med. Heinz Dorow und seiner Ehefrau Dr. med. Dora, geborene Burkert, in Berlin geboren.

Ich bin evangelischer Konfession und besitze die deutsche Staatsangehörigkeit. 1953 wurde ich in die Herz-Jesu-Schule eingeschult und besuchte nach Beendigung der Grundschule den Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Zweig der Wald-Ober-Schule. 1964 war ich als Austauschschüler in Amerika. 1967 wurde ich an der Freien-Universität-Berlin immatrikuliert und absolvierte den Krankenpflegedienst auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Klinikum Westend. Auf der Cardiologischen Abteilung des Klinikum Westend famulierte ich. Am 13. August 1973 bestand ich an der Freien-Universität-Berlin das Staatsexamen. Seit dem 1. Oktober 1973 bin ich als Medizinalassistent auf der Pulmonologischen Abteilung des Klinikum Westend tätig.

Berlin, den 12.November 1973

Peter Dorow